

КЛИМЕНКО АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКАХ СЕРДЦА И
ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В
КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ)**

14.01.04 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Шостак Надежда Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Решетняк Татьяна Магомедалиевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Минобрнауки, лаборатория сосудистой патологии, заведующий лабораторией

доктор медицинских наук, профессор

Сороцкая Валентина Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тулский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, профессор

доктор медицинских наук, доцент

Филиппов Евгений Владимирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, заведующий кафедрой, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелой хронической прогрессирующей патологией сердечно-сосудистой системы, имеющая при отсутствии лечения крайне неблагоприятный прогноз [Butrous G., 2020; Чазова И.Е. и соавт., 2020]. Эпидемиологические показатели распространенности различных форм ЛГ в нашей стране малочисленны. В 2014 г. опубликованы первые данные по Российскому регистру ЛГ, выявившие у 79,3% ЛГ различной этиологии, в том числе у 20,7% хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (ХТЭЛГ) [Чазова И.Е. и соавт., 2014].

Изучение ЛГ в терапевтической практике в настоящее время представляет актуальную проблему. В частности, большое значение имеет дифференциальный диагноз между пре- и посткапиллярной ЛГ, требующий оценки клинической вероятности с помощью современных методов исследования [Fang J. et al., 2012]. Однако последние работы посвящены в основном сравнительной характеристике легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и ЛГ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [D'Alto M. et al., 2015; Rosenkranz S. et al., 2016]. Изучение параметров прогрессирования ЛГ в сравнительном аспекте у пациентов с ХТЭЛГ и ревматическими пороками сердца (РПС) в литературе также не представлено.

Большинством исследователей отмечено отсутствие масштабных исследований по проблеме хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), которая остается

ДЕФИНИЦИИ (ВОЗ, 2020)

Ревматическая болезнь сердца (РБС) – это поражение сердца при острой, повторной ревматической лихорадке (кардит с вальвулитом) или вследствие существующей хронической РБС.

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) - заболевание, характеризующееся поражением клапанов сердца в виде 1) поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или 2) порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшихся после перенесённой острой ревматической лихорадки.

Ревматический порок сердца (РПС) – недостаточность и/или стеноз митрального/трикуспидального/аортального/легочного клапанов вследствие перенесенной острой ревматической лихорадки (ОРЛ).

заболеванием, имеющим международное значение [Watkins D.A. et al., 2018]. Однако научные работы, посвященные изучению структуры РПС, вопросам прогрессирования заболевания в современной когорте больных малочисленны [Ordunez P. et al., 2019]. Еще в начале 21 века E. Braunwald et al. (2001), L. Rubin et al. (2004) показали, что ведущим фактором развития и прогрессирования правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН), определяющей прогноз РПС, является ЛГ. Степень ЛГ отнесена к независимым предикторам прогноза и ассоциируется с неблагоприятным исходом даже после хирургической коррекции порока сердца [Butrous G. et al., 2012; Noubiap J.J. et al., 2019]. Однако российские данные по данному вопросу крайне малочисленны [Бокерия Л.А. и соавт., 2012; Гендлин Г.Е., 1998; Сторожаков Г.И. и соавт., 2002].

Глобальная оценка эпидемиологии ХТЭЛГ, как редкого и прогрессирующего заболевания сосудов легких, также ограничена [Pengo V. et al., 2004; Gall H. et al., 2017; Butrous G. et al., 2020]. Средний уровень заболеваемости ХТЭЛГ в США составляет 66–104 случаев, в Европе - 3-5 случаев на 100000 населения, тогда как в Японии - 1,9-6,7 на 100000 населения [Gall H. et al., 2017]. По данным T. Fernandes et al. (2018) распространенность ХТЭЛГ составляет от 3 до 30 пациентов на миллион человек в общей популяции. Клинические проявления ХТЭЛГ развиваются поздно, и 60-70% больных поступают в клинику с признаками декомпенсации ХСН [Чазова И.Е. и соавт., 2020], в связи с чем актуальны своевременная диагностика с оценкой функции ПЖ и изучением особенностей прогрессирования ПЖСН [Rydman R. et al., 2010; Galiè N. et al., 2019].

Известно, что ХТЭЛГ тесно ассоциирована с риском венозных тромбозов. Вместе с тем влияние классических генетических и аутоиммунных факторов тромботического риска изучено недостаточно. Имеются малочисленные исследования, об отсутствии связи ХТЭЛГ с дефицитом протеинов С и S, мутацией фактора свертывания V Лейден [Lang I.M. et al., 2012; von Känel R. et al., 2015]. В работах C.L. Wong et al. (2000), Логинова И.Ю. и соавт. (2018) показано достоверное повышение у пациентов с ХТЭЛГ встречаемости мутации фактора V Лейден.

Основным инструментом изучения ХТЭЛГ в настоящее время является создание регистров больных, позволяющих оценивать распространенность заболевания,

эффективность и безопасность терапии, прогноз [Galie N. et al., 2019]. Со времени создания первого регистра ЛГ в США инициировано более двадцати регистров по всему миру [Pepke-Zaba J., et al., 2014; Benza R.L. et al., 2012]. В то же время для выявления различных клинических фенотипов целесообразно создание и анализ регистров ХТЭЛГ в условиях реальной клинической практики.

Степень разработанности темы

Заболеваемость и особенности течения ХРБС, оценка тяжести и изучение структуры РПС рассматриваются в работах Анохина В.Н. (1972), Шостак Н.А. и соавт. (2005), Аксеновой А.В. и соавт. (2009), Белова Б.С. и соавт. (2016), Гендлина Г.Е. (1998, 2008), Каверина Н.Д. и соавт. (2012), а также Cannon J. et al. (2016), Watkins D. et al. (2018), Ordunez P. et al. (2019) и других.

Проблеме изучения ЛГ при приобретенных пороках сердца и ХТЭЛГ посвящены ряд российских и иностранных научных исследований таких авторов как Мартынюк Т.В. и соавт. (2018), Наконечников С.Н. и соавт. (2019), Якушин С.С. и соавт. (2010), Кириенко А.И. и соавт. (2005), Чернявский А.М. (2012), Моисеева О.М. и соавт. (2019), Сторожакова Г.И. и соавт. (2002), Андрияшкина Д.Ю. (2008), Поскребышева А.С. (2005), Казаковцева Т.А. (2009), Galie N. et al. (2016), Humbert M. et al. (2018), Simonneau G. et al. (2020), Pengo V. (2018), Hoepfer M. (2018), Mayer E. et al. (2016), Guazzi M. et al. (2019) и других.

Актуальность создания регистров больных с различными вариантами ЛГ отражены в публикациях Чазовой И.Е. и соавт. (2019), Архиповой О.А. и соавт. (2014), Мартынюк Т.В. и соавт. (2018), Negi P.C. et al. (2017), Prendergast E.A. et al. (2018), Katzenellenbogen J.M. et al. (2019) и других.

В последнее время появилось большое число публикаций по проблеме ЛГ. Это объясняется совершенствованием диагностики, хирургических методов лечения ЛГ, а также появлением ЛАГ-специфических препаратов, влияющих на прогноз заболевания. Однако остаются нерешенными вопросы ранней диагностики ХТЭЛГ, скрининга на факторы наследственной и аутоиммунной тромбофилии, своевременного оказания помощи больным ЛГ. Малочисленны также данные о современном течении ХРБС, практически отсутствуют данные по структуре РПС, в том числе осложненных

ЛГ. Необходимость выявления групповой принадлежности ЛГ определяет алгоритм выбора терапии, прогноз, что обуславливает поиск надежных инструментов дифференциального диагноза пре- и посткапиллярной форм ЛГ, сравнительного анализа клинических маркеров, показателей ремоделирования сердца и других прогностических параметров. Эти и другие вопросы по диагностике и ведению больных с ЛГ явились основой нашего исследования.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и ведения больных легочной гипертензией различного генеза в практике терапевта.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру ревматических пороков сердца, осложненных легочной гипертензией, по данным Городского ревматологического центра г. Москвы за 2006-2012 гг.
2. Описать модель прогрессирования ревматических пороков сердца при динамическом наблюдении с учетом современных международных рекомендаций (Европейского общества кардиологов, 2017 г., Всемирной Федерации Сердца, 2012 г.).
3. Выявить информативные показатели структурно-функционального изменения правого желудочка и гемодинамики малого круга кровообращения для характеристики степени тяжести и мониторинга легочной гипертензии на основании 3-летнего проспективного наблюдения.
4. Провести анализ клинических особенностей течения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в зависимости от носительства полиморфизма генов, ответственных за развитие тромбофилии, уровня антифосфолипидных антител, функционального класса легочной гипертензии и уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.
5. Определить спектр наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза легочной гипертензии в отдаленном периоде на основании различных исходных клинико-инструментальных показателей при ревматических пороках сердца и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

6. Разработать терапевтическую тактику при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с учетом комплексной оценки клинико-лабораторных показателей.
7. Создать персонифицированный регистр больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы в рамках межкафедрального взаимодействия РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Научная новизна

Создание приоритетного научного направления – разработки многофакторного анализа для оценки тяжести РПС и уровня оказания помощи больным. Впервые применена и апробирована модель прогрессирования РПС со множеством состояний на большом клиническом материале, основанном на 7-летнем наблюдении пациентов.

Впервые получены данные о выживаемости больных с разной исходной тяжестью порока, составившая 73,8%, 74,6% и 53% соответственно в группах легкого, умеренного и тяжелого РПС. Показано, что прогрессирование порока сердца наблюдается в 49% и 49,5% случаев при умеренной и тяжелой степени. Неожиданным явился высокий уровень прогрессирования РПС легкой степени (39,3%), что связано с отсутствием вторичной профилактики ревматической лихорадки, а также возможным латентным течением кардита. Факт несвоевременного оказания хирургической помощи отмечен у 33% больных.

Впервые проведено в сравнительном аспекте изучение ХТЭЛГ и легочной гипертензии при РПС. Показана значимость оценки таких ЭхоКГ-параметров как: 1) фракционное изменение площади правого желудочка (ФИП_{ПЖ}), 2) площадь правого предсердия (ПП), 3) систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE), 4) изменение соотношения конечно-диастолических площадей правого и левого желудочков, 5) оценка давления в левом предсердии по соотношению E/E', отражающих как дисфункцию правого желудочка (ПЖ), так и гемодинамику малого круга кровообращения.

Впервые на большом клиническом материале изучены маркеры аутоиммунной и наследственной тромбофилии среди больных, перенесших тромбоэмболию легочных артерий. При ХТЭЛГ показана высокая частота выявления мультигенных факторов

тромбофилии, повышенного титра волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипинам и бета-2-гликопротеину 1 (β 2-ГП1). Отражено диагностическое и прогностическое значение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) в оценке ПЖСН при ХТЭЛГ.

Впервые установлены наиболее важные предикторы неблагоприятного исхода при РПСЛГ и ХТЭЛГ: наличие трикуспидальной регургитации (ТР); увеличение площади ПП; снижение TAPSE, соотношение КДП_{ПЖ} и КДП_{ЛЖ}, снижение ФИП_{ПЖ}. Показано, что фактором риска летального исхода при ХТЭЛГ, в отличие от РПС, является расширение диаметра кольца трикуспидального клапана более 40 мм.

Впервые описан новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ, выявленный у 23,4% пациентов и характеризующийся: 1) молодым возрастом дебюта заболевания, 2) наличием волчаночного антикоагулянта (100%); 3) развитием венозных тромбозов/ТЭЛА в отсутствие приобретенных факторов риска тромбоэмболических осложнений (89%); 3) рецидивирующим характером тромбозов в анамнезе (78%), 4) высокой частотой мультигенных полиморфизмов генов тромбофилии, чаще гомозиготного типа наследования (77%).

Впервые разработана шкала оценки риска летального исхода при ХТЭЛГ, которая позволяет при значении $\geq 5,5$ баллов идентифицировать группу больных высокого риска неблагоприятного прогноза, требующую более регулярной врачебной оценки состояния и тщательного контроля как антитромботической, так и таргетной терапии легочной гипертензии.

Созданный регистр больных ХТЭЛГ способен, наряду с практическими, решать долгосрочные научные задачи, в том числе по роли трикуспидальной регургитации в прогрессировании легочной гипертензии различного генеза, разработке модели риска летального исхода при ХТЭЛГ и подходов к лечению.

Теоретическая и практическая значимость работы

Ретроспективный анализ историй болезней пациентов, по данным Городского ревматологического центра г. Москвы, продемонстрировал сохраняющуюся тенденцию к снижению показателей распространенности РПС, однако выявил среди них высокую долю ЛГ (58%). Показана высокая частота гипердиагностики ХРБС

(29%), что подчеркивает необходимость улучшения знаний данной проблемы врачами-терапевтами и кардиологами.

Выраженность одышки по шкале Борга, уменьшение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ), изменение функционального класса отражают нарастание степени ЛГ как при РПС, так и ХТЭЛГ, что делает целесообразным включение данных показателей в алгоритм динамического наблюдения больных. Для оценки внутрисердечной гемодинамики как при РПС, так и при ХТЭЛГ следует использовать ЭхоКГ-показатели, включающие ФИП_{ПЖ}, объем ПП, TAPSE, изменение соотношения КДР правого и левого желудочков.

Впервые на основании выявленных клинико-инструментальных особенностей вторичной ТР показана возможность нозологической трактовки диагноза и разграничения пре- и посткапиллярной ЛГ. Описаны факторы неблагоприятного исхода при РПС с ЛГ и ХТЭЛГ: диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана и TAPSE, тяжесть ТР, соотношение КДО ПЖ и ЛЖ, что позволит на разных этапах болезни проводить дифференцированную терапию.

Высокая частота ассоциации ХТЭЛГ с наследственными и аутоиммунными нарушениями гемостаза доказывает необходимость скринингового анализа полиморфизмов генов II и V факторов свертывающей системы крови, полиморфизма генов PAI-I и метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и мониторинга уровня антител к фосфолипидам (аФЛ), волчаночного антикоагулянта (ВАК), гомоцистеина для индивидуализированного подхода к терапии. Выявленные случаи семейной ХТЭЛГ обуславливают важность скринингового обследования родственников пробанда, особенно при рецидивирующем течении ТГВ/ТЭЛА как на аутоиммунную, так и наследственную тромбофилию.

Описана клиническая картина нового аутоиммунного субтипа ХТЭЛГ, характеризующегося рецидивирующими тромбозами, неспровоцированными «традиционными» факторами риска, ассоциированными с наличием профиля аФЛ высокого риска (сочетание ВАК с высоким/умеренным титром антител к кардиолипинам и β 2ГП-1), 2 и более полиморфизмов генов наследственной тромбофилии, высоким риском летальности.

Разработана оригинальная шкала для оценки риска летального исхода при ХТЭЛГ на основании 6 признаков: гомозиготный вариант полиморфизма гена FII, волчаночный антикоагулянт/профиль аФЛ высокого риска, гомозиготный вариант полиморфизма гена FV, NTproBNP > 300 пг/мл, TAPSE < 20 мм, диаметр фиброзного кольца ТК > 40 мм.

Создан и анализируется регистр больных ХТЭЛГ на базе многопрофильной клиники при межкафедральном взаимодействии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, который позволяет решать важные практические задачи (диагностика и исходы заболевания, доступность специфической терапии ЛГ, хирургической коррекции и др.).

Методология и методы исследования

Исследование проведено на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. каф. – профессор Шостак Н.А.) на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (главный врач – к.м.н. Свет А.В.) и Городского ревматологического центра г. Москвы (зав. МГРЦ – к.м.н. Бабадаева Н.М.).

Диссертационная работа состоит из ретроспективного исследования, двух проспективных когортных наблюдений и открытого обсервационного когортного исследования (регистра), позволяющих решать проблему совершенствования диагностики и ведения больных ЛГ различного генеза в практике терапевта и представлена несколькими этапами:

1 этап – ретроспективный анализ всех случаев РПС (1400 истории болезней), направленных на консультацию в МГРЦ, за 2006-2011 гг. для оценки структуры поражения клапанов сердца с последующим выделением больных РПС (150 чел.) для 7-летнего проспективного когортного наблюдения (2006-2012 гг.);

2 этап – 3-летнее проспективное наблюдение 2 групп пациентов (I группа – РПС, осложненные ЛГ (РПСЛГ, 87 чел.), II группа – ХТЭЛГ (77 чел.) для проведения сравнительного анализа клинико-инструментальных особенностей ЛГ в них; основными критериями невключения явились: ЛГ, другой этиологии; протезированные клапаны сердца; наличие документированной ИБС (стенокардии напряжения III-IV ФК, нестабильных форм ИБС, постинфарктного кардиосклероза); артериальная гипертензия (АГ) высокого/очень высокого риска; декомпенсированный

сахарный диабет; хроническая болезнь почек 4-5 стадии; анемия с уровнем гемоглобина ≤ 100 г/л; декомпенсированные заболевания щитовидной железы.

3 этап – изучение особенностей течения ХТЭЛГ (77 чел.) при наличии/отсутствии показателей аутоиммунной и/или наследственно детерминированной тромбофилии в сравнении с группой больных постэмболическим синдромом (ПЭС, 46 чел.).

4 этап – создание регистра больных ХТЭЛГ на базе ГКБ 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы, динамическое наблюдение пациентов в соответствии с разработанной картой обследования.

Диагноз РПС устанавливался на основании документированных анамнестических, клинических и ЭхоКГ–критериев клапанного ревматического поражения сердца по рекомендациям ВОЗ с учетом критериев Всемирной Федерации Сердца. При наличии клинических признаков ЛГ в сочетании с повышением СДЛА выше 35 мм рт. ст. в покое и пиковой скоростью трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с по данным ДЭхоКГ устанавливался диагноз ЛГ, ассоциированной с РПС. Оценка степени тяжести РПС проводилась согласно клиническим рекомендациям ESC по ведению и лечению больных с пороками сердца (2017).

Диагноз ХТЭЛГ устанавливался при наличии постэмболических изменений в легочных артериях по данным перфузионной сцинтиграфии и/или КТ-ангиопульмонографии (КТ-АПГ), и/или прямой селективной АПГ и повышении СДЛА более 35 мм рт. ст. в покое с пиковой скоростью ТР более 2,8 м/с при ДЭхоКГ через 3 месяца и более после ТЭЛА при условии постоянной антикоагулянтной терапии. Постэмболический синдром (ПЭС) диагностировали при наличии ограничения переносимости физической нагрузки из-за одышки, остаточного тромбоза в ЛА, выявленного при перфузионной сцинтиграфии или КТ-АПГ при среднем давлении в ЛА при КПОС менее 25 мм рт.ст. (21-24 мм рт.ст.) или СДЛА по ЭхоКГ менее 35 мм рт. ст. Клиническое обследование проводилось в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению больных с ЛГ (2007 г.), действовавшими на момент включения пациентов в исследование. Всем пациентам оценивались ФК ЛГ по ВОЗ, дистанция в ТШХ с определением индекса одышки по Боргу, оценка выраженности одышки по модифицированной шкале mMRC. Визиты пациентов проводились 1 раз в год. В случае неявки пациента в центр связывались с пациентом

или родственниками для уточнения его статуса. Всем больным выполнялась ЭхоКГ (1 раз в год в течение 3 лет) с оценкой структурно-функциональных показателей сердца.

Для исследования распространенности полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией, выбраны 5 генов-кандидатов, полиморфные варианты которых согласно международным базам данных ассоциируются с тромбозами, тромбоэмболическими состояниями: полиморфизм G1691A в гене фактора V, полиморфизм G20210A в гене протромбина (фактора II), полиморфизм C677T в гене МТГФР, полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена SERPINE1 (PAI-1), полиморфизм G(-455)A в гене, кодирующем бета-субъединицу фибриногена, а также определяли в периферической крови содержание гомоцистеина, протеина С и S, антитромбина III, Д-димера.

Типирование генов выполняли методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием комплектов реагентов SNP-экспресс («Литех», Россия) по протоколу производителя в лаборатории KDL. Далее проводилась консультация врача-генетика, составлялась карта здоровья, после чего проводился сравнительный анализ распространенности полиморфизмов в указанных группах больных.

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №144 от 20.04.2015 г.).

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL, IBM SPSS 23 и Statistica 12.0. Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением от M (SD), медианой (Me) и 25 и 75 перцентильями (Me [Q1; Q3]). Для данных, представленных в количественном соотношении, проводился частотный анализ (определялся процент от общей выборки).

Оценка достоверности различий между замерами одной группы проводилась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2) или по критериям U Манна-Уитни и T Вилкоксона, H-тест по Краскелу и Уоллису. Если число случаев в одной из

сравниваемых групп было <5 , использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Для установления взаимосвязей и определения факторов, влияющих на исход, применялся корреляционный и регрессионный анализ. Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмана (r_s) или коэффициент корреляции r по методу Пирсона (для количественных показателей). Для оценки прогноза оценивали Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному признаку в рамках проспективного исследования с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence interval - ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Кривые выживаемости были построены по методу Каплана-Мейера.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре хронической ревматической болезни сердца на современном этапе лидирующее место занимают комбинированные митрально-аортальные и сочетанные митральные пороки сердца. Число впервые выявленных РПС превышает число эпизодов ОРЛ, что заставляет предположить возможное латентное течение ОРЛ и ее гиподиагностику.
2. Применяв метод оценки прогрессирования РПС со множеством состояний на большом клиническом материале с периодом наблюдения 7 лет, впервые продемонстрирована эволюция ХРБС в современной когорте больных.
3. При сравнительном изучении РПСЛГ и ХТЭЛГ наиболее информативными структурно-функциональными показателями изменений правого желудочка и гемодинамики малого круга кровообращения оказались систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE), соотношение КДР_{ПЖ}/КДР_{ЛЖ}, фракционное изменение площади ПЖ. Значимым отличительным параметром при ХТЭЛГ является диаметр кольца трикуспидального клапана более 40 мм.
4. Показано, что носительство полиморфизмов генов фактора II, фактора V Leiden, высоких титров антител к фосфолипидам, волчаночного антикоагулянта, увеличение уровня гомоцистеина повышают риск развития ХТЭЛГ в 2 раза, а частота летальных исходов ХТЭЛГ значимо коррелирует с уровнем NTproBNP.

5. Описан новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ, ассоциированный с «тяжелой тромбофилией», характеризующийся молодым возрастом дебюта заболевания, рецидивирующими тромбозами, выявлением повышенных антител к фосфолипидам, волчаночного антикоагулянта в сочетании с носительством двух и более полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбозами, чаще представленных гомозиготными вариантами.
6. Основными неблагоприятными прогностическими признаками при РПСЛГ и ХТЭЛГ являются: 1) наличие трикуспидальной регургитации; 2) увеличение площади правого предсердия; 3) снижение TAPSE, 4) снижение ФИП_{ПЖ}. Фактором риска летального исхода при ХТЭЛГ, в отличие от РПСЛГ, является расширение диаметра кольца трикуспидального клапана более 40 мм.
7. Создан регистр больных ХТЭЛГ на базе многопрофильной клиники, с помощью которого получена объективная информация о различных аспектах ведения больных. Выявлены группы больных, требующие оптимизации лечения.
8. Разработана терапевтическая тактика при ХТЭЛГ, основанная на дифференциальных клинико-инструментальных признаках пре- и посткапиллярной ЛГ, определена доля аутоиммунного субтипа ХТЭЛГ и создана оригинальная шкала оценки риска летального исхода при данном субтипе.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью выборки больных с различными вариантами ЛГ, применением принципов и методов доказательной медицины, достаточно высокой информативностью современных методов обследования, соответствием примененных статистических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Результаты выполненной работы

соответствуют области исследования специальности: пункты 1, 2, 3 и 5 паспорта внутренних болезней.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 61 печатная работа, в том числе глава «Хроническая легочная гипертензия тромбоэмболического генеза — позиция кардиолога» в монографии «Тромбоэмболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать». 32 публикации представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий», а также 20 статей и материалов конференций в других журналах, 9 глав в национальных руководствах, учебных пособиях и монографиях.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VII Всероссийской конференции ревматологов России (23-26 мая 2012 г., Владимир), The 8th ICORD International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (1-2 of November 2013 г., Санкт-Петербург), II и IV Евразийском конгрессах ревматологов (20-23 мая 2014 г., Москва; 26-28 сентября 2018 г., Москва), 14-th European Congress of Internal medicine (14-16 of October 2015, Moscow, Russian Federation), VII Съезде ревматологов России (25-28 апреля 2017, Москва), International STEPН Conference (9-10 of June 2017, Leuven, Belgia), XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (8-13 of July 2017, Berlin, Germany), II Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (22-23 мая 2018 г., Москва), XIII Национальном конгрессе терапевтов (21-23 ноября 2018 г., Москва); Российском национальном конгрессе кардиологов (20-23 сентября 2016 г., Екатеринбург; 24-26 сентября 2019 г., Екатеринбург); VII Евразийском конгрессе кардиологов (17-18 мая, 2019 г., Ташкент, Узбекистан), VI и VIII научно-практической конференции "Нестеровские Чтения" (21 марта 2018 г., Москва; 18-19 сентября 2020 г., Москва).

Апробация диссертации состоялась 30.11.2020 на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедр факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова и пропедевтики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, сотрудников Университетской Клиники «Терапии и Ревматологии» на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, при участии врачей ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практику терапевтического и кардиологического отделений ГБУЗ ГКБ №1 им Н.И. Пирогова г. Москвы ДЗМ, городского ревматологического центра г. Москвы ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы ДЗМ, ООО «КЛРП ИНВИВОКлиник» г. Москвы, а также в учебный процесс на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор непосредственно разработал дизайн представленного исследования, проводил работу как с архивными данными пациентов, а также лично осуществлял скрининг, ведение и наблюдение пациентов на этапе проспективной фазы исследования. Автор является создателем протокола регистра больных ХТЭЛГ на базе многопрофильной клиники, принимал непосредственное участие в динамическом наблюдении больных, участвовал в междисциплинарных консилиумах по решению вопроса об операбельности пациентов, необходимости назначения специфической терапии ЛГ. Автор лично проводил статистическую обработку материала и интерпретацию полученных результатов. Автор лично и в соавторстве подготовил публикации по ключевым результатам проведенного исследования. Автор лично провел работу по внедрению результатов исследования в клиническую практику и педагогический процесс.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, имеет 2 приложения. Работа изложена на 322 страницах, иллюстрирована 60 таблицами, 47 рисунками, 2 фото, 5 клиническими примерами. Библиографический указатель включает 74 отечественных и 292 иностранных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Структура ревматических пороков сердца на современном этапе по данным Городского ревматологического центра г. Москвы

На 1 этапе работы проведен ретроспективный анализ всех обращений в МГРЦ с направительным диагнозом «Острая ревматическая лихорадка» и «Ревматическая болезнь сердца», что составило 1400 историй болезней за период 2006-2011 гг. (рис. 1). В структуре РБС выделены случаи ОРЛ, суммарно за 6 лет диагностированные у 6 больных, а также случаи повторной РЛ у 8 пациентов. Среди 14 пациентов с острой/повторной РЛ было 2 мужчин и 12 женщин, средний возраст пациентов составил $30,4 \pm 6,2$ года. Диагноз ОРЛ/повторной РЛ подтвержден наличием больших и малых критериев при 100% подтверждении стрептококковой этиологии заболевания (положительная БГСА-культура, выделенная из зева, в 11 случаях, а также высокие титры противострептококковых антител и нарастание их в динамике в 13 случаях).

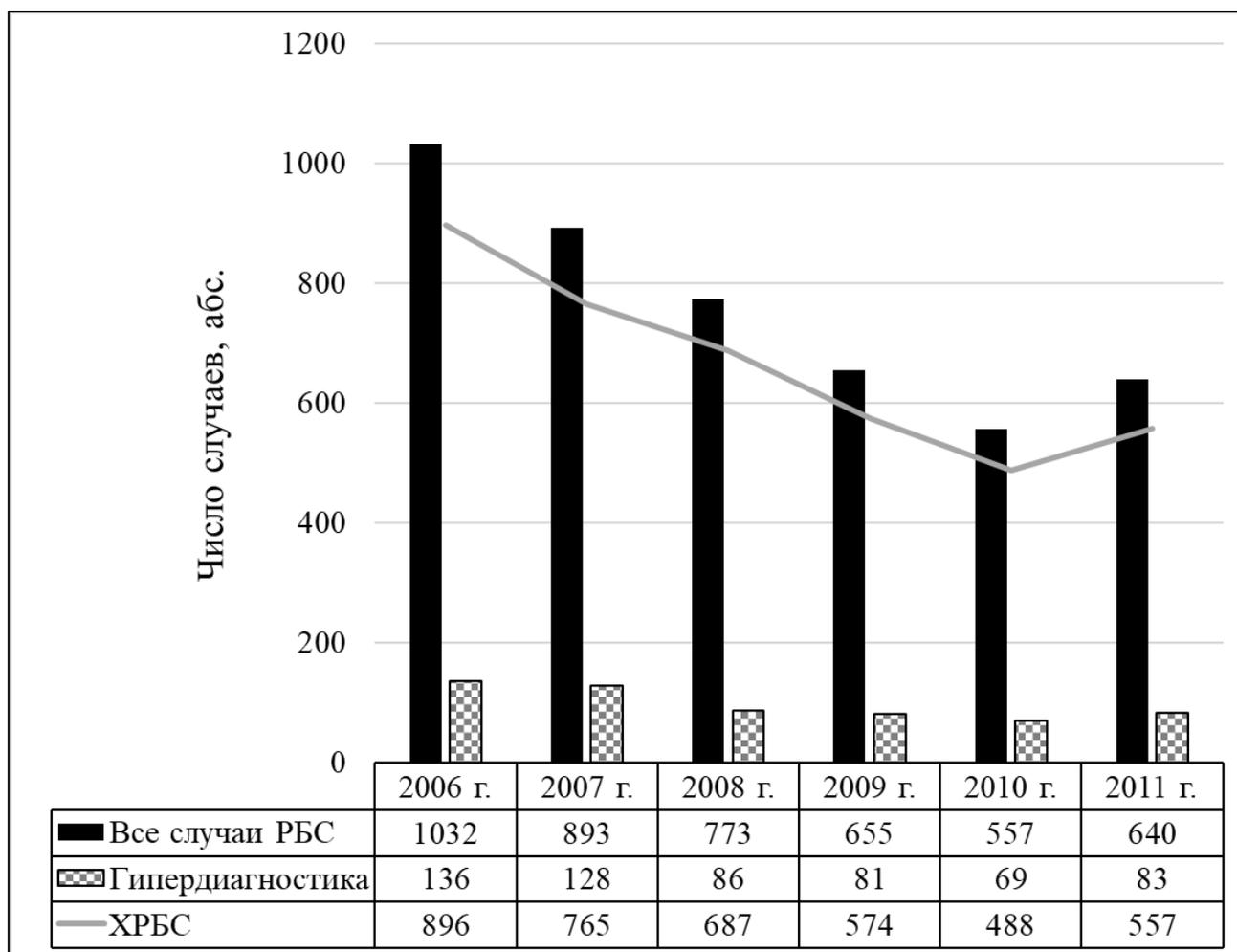


Рисунок 1 - Анализ случаев ревматической болезни сердца по данным МГРЦ

За 6-летний период зарегистрировано 24 случая впервые установленного диагноза РПС. Во всех случаях установлено формирование сочетанного митрального порока (митральный стеноз (МС) + митральная регургитация (МР), СМП). Однако при сравнении числа эпизодов ОРЛ (в 2006 г. – 5 случаев, в 2011 – 1 случай) и впервые выявленных РПС (в 2006 г. – 9 случаев, в 2011 – 3 случая), отмечено, что число последних превышает количественное значение случаев ОРЛ по нашим данным.

В структуре ХРБС наиболее часто ежегодно регистрировались случаи комбинированных митрально-аортальных пороков (КМАП) и СМП (рис. 2). Несмотря на то, что ежегодная доля КМАП, СМП уменьшалась, отмечалась тенденция к росту числа случаев комбинированных митрально-аортально-трикуспидальных пороков (КМАТП), в том числе со вторичной трикуспидальной регургитацией (вТР) ($p < 0,05$). На этом фоне сохранялись практически стабильными показатели РБС без РПС и РПС после хирургической коррекции.

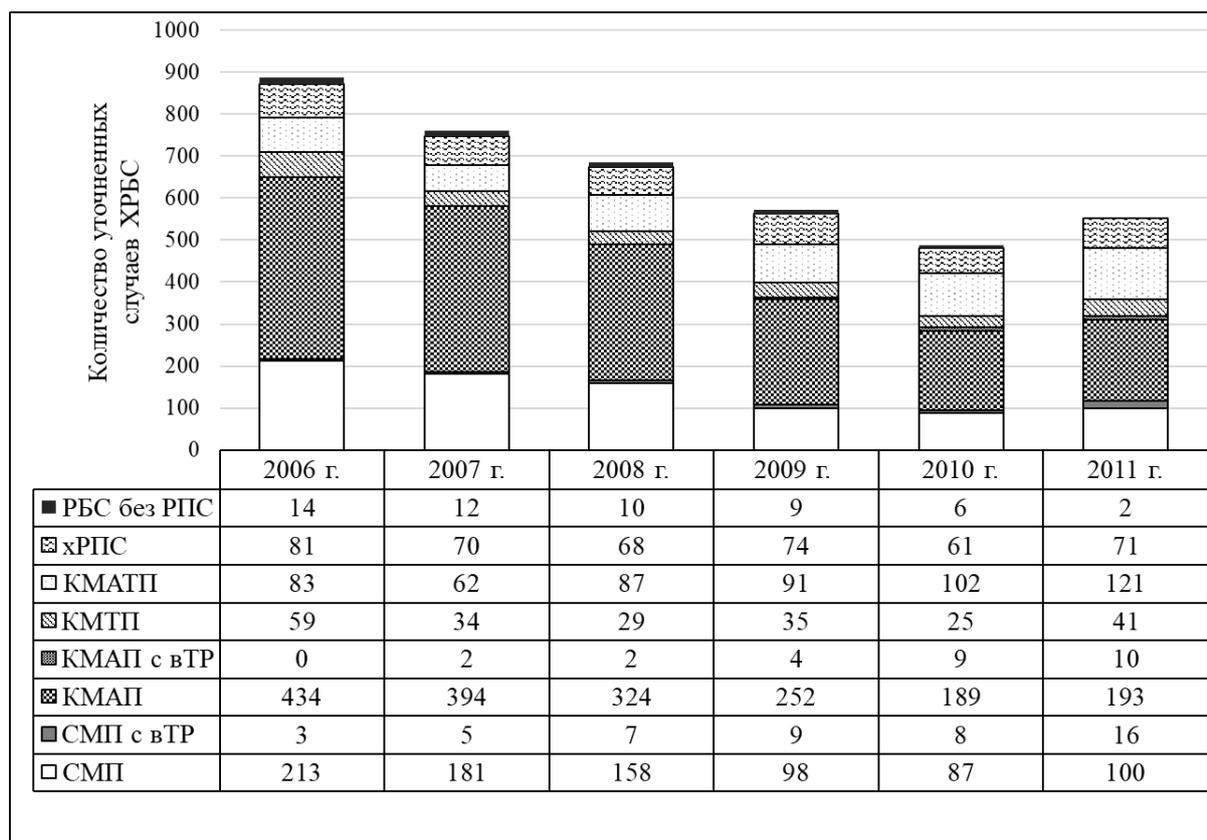


Рисунок 2 - Верифицированные случаи ХРБС и динамика изменения структуры РПС за 6-летний период ретроспективного анализа

При анализе данных в структуре РПС на современном этапе лидирующее место занимают КМАП сердца (50,5%), на втором месте СМП (24,8%), чуть реже КМАТП (16,7%) и комбинированные митрально-трикуспидальные пороки (КМТП, 6,5%) ревматического генеза.

В 29,4% случаев отмечена гипердиагностика РПС. Установлена высокая частота нераспознанных случаев неревматической митральной регургитации (58% случаев ошибочной трактовки диагноза) на фоне имевшейся у больного ИБС, в том числе ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) и вторичной дилатационной кардиомиопатией, а также случаев как изолированного кальцинированного аортального стеноза, так и сочетанного поражения аортального клапана, составивших 53,4% среди случаев гипердиагностики ревматического поражения аортального клапана.

Ревматические пороки сердца – оценка тяжести, прогрессирования и исходов

В проспективное 7-летнее исследование включено 150 пациентов (15 мужчин, 235 женщин, средний возраст $59,72 \pm 10$ лет), подписавших добровольное информированное согласие на участие. Длительность ХРБС составила $36,4 \pm 2,32$ лет. Среднее время наблюдения у пациентов, дошедших до заключительного этапа исследования (109 чел.), составило 74 ± 3 мес. Все случаи РПС были разделены на категории риска с приоритетом оказания помощи уровня 1-3 на основании рекомендаций Всемирной Федерации Сердца (2012) и Австралийских рекомендаций по ведению больных с ОРЛ и ХРБС (2017) в возрастной группе старше 20 лет с учетом возможных исходов: легкий; умеренный; тяжелый; тяжелый, потребовавший хирургического лечения (хРПС); смерть больного (от любой причины) (табл. 1).

В группе больных исходно легким РПС относительный риск изменения статуса через 1 год в виде трансформации в умеренный или тяжелый порок, потребовавший хирургической коррекции, составляет по 1,6 (95% ДИ, $p < 0,042$) соответственно, тогда как через 5 и 7 лет наблюдения - 13,1 (95% ДИ, $p < 0,001$) в сравнении с 8,2 (95% ДИ, $p < 0,001$) и 3,3 (95% ДИ, $p < 0,001$) в сравнении с 4,9 (95% ДИ, $p < 0,001$) соответственно. Отмечено, что 60,7% пациентов оставались в прежнем статусе легкого РПС через 7 лет наблюдения. Однако относительный риск летальных исходов в данной подгруппе пациентов составил через 1 год наблюдения 3,2 (95% ДИ, $p < 0,036$), через 5 лет – 21,3 (95% ДИ, $p < 0,012$) и через 7 лет - 26,2 (95% ДИ, $p < 0,001$).

Оценка изменения статуса больных, имевших исходно умеренный РПС, через 1 год, 5 и 7 лет наблюдения продемонстрировала пропорциональный относительный риск увеличения случаев тяжелого и хРПС в 7,27 (95% ДИ, $p < 0,026$) в сравнении с 3,63 (95% ДИ, $p < 0,031$), 18,2 (95% ДИ, $p < 0,001$) в сравнении с 3,6 (95% ДИ, $p < 0,013$) и 16,4 (95% ДИ, $p < 0,035$) в сравнении с 9,1% (95% ДИ, $p < 0,023$) соответственно, суммарно демонстрируя в 21,8% и 25,5% трансформацию порока в более тяжелую группу. Общий уровень летальных исходов в указанной подгруппе составил 23,6%.

Таблица 1 - Расчетная степень тяжести РПС через 1, 5 и 7 лет наблюдения

Тяжесть РПС при первичной оценке	Тяжесть РПС через годы наблюдения	Период наблюдения, лет					
		1 год		5 лет		7 лет	
		ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Легкий (n=61)	Легкий	93,6	87,9-95,8	62,3	61,7-80,1	60,7	44,8-73,1
	Умеренный	1,6	0,1-2,7	13,1	10,7-16,2	8,2	4,9-10,8
	Тяжелый	-		-		-	
	хРПС	1,6	0,1-2,5	3,3	1,8-5,6	4,9	3,2-6,1
	Смерть	3,2	0,8-5,6	21,3	15,1-29,4	26,2	18,3-35,9
Умеренный (n=55)	Легкий	-		9,1	4,2-11,1	5,5	2,9-8,3
	Умеренный	89,1	75,6-93,3	50,9	36,7-61,7	45,5	36,2-54,8
	Тяжелый	7,27	4,1-10,2	18,2	10,3-23,2	16,4	8,1-23,3
	хРПС	3,63	0,8-6,8	3,6	0,5-8,3	9,1	4,6-16,3
	Смерть	-		18,2	3,8-23,9	23,6	10,1-32,6
Тяжелый (n=34)	Легкий	-		29,4	19,7-34,2	29,4	19,3-34,4
	Умеренный	-		11,8	4,8-18,3	17,6	11,5-22,3
	Тяжелый	67,65	54,0-82,3	8,8	2,6-14,3	2,95	0,0-6,5
	хРПС	32,35	24,1-44,2	2,9	0,2-6,1	2,95	0,0-6,5
	Смерть	-		47,0	33,1-59,2	47,0	33,1-59,2

$p < 0,05$

Среди пациентов с исходным статусом тяжелого РПС уже через 1 год проведена хирургическая коррекция порока в 32,35% случаев, что позволило изменить статус и сохранить в течение последующих 2 лет наблюдения легкий (у 29,4%) и умеренный (у

11,8%). В статусе тяжелый порок через 5 лет осталось лишь 8,8% больных, операция выполнена у 2,9% больных. К сожалению, точка пятилетнего наблюдения больных этой группы ассоциировалась с высоким уровнем летальности, составившим 47%, что является закономерностью ассоциации тяжести порока и вероятности негативного исхода.

Анализируя кумулятивную частоту неблагоприятных событий (летальных исходов) методом конкурирующих рисков по кривой Каплана-Мейера, выявлено, что наименьший риск смерти был у больных СМП, составивший через 3 года наблюдения $0,083 \pm 0,015$, через 5 и 7 лет наблюдения – аналогичный показатель, тогда как наивысший риск был у больных КМТП, составивший через 3 года $0,251 \pm 0,012$, через 5 лет – $1,034 \pm 0,013$, через 7 лет – $1,250 \pm 0,005$. Общая выживаемость пациентов с СМП за 7 летний период наблюдения составила 95,8%, тогда как пациентов с КМТП - 28,6%.

Среднее время дожития при СМП составляет 92,7 мес (95%-ный ДИ – 86,3-99,0, станд. ошибка 3,22), а при КМТП - 54,8 мес (95%-ный ДИ – 39,2-70,3, станд. ошибка 7,92). Выявлено статистически значимое различие групп пациентов с различным типом порока по частоте выживания с течением времени ($p=0,0012$).

Таким образом, проведя оценку прогрессирования РПС с учетом множества состояний на большом клиническом материале с периодом наблюдения 7 лет, были впервые получены данные о современной когорте больных РПС и этапах изменения статуса больного, а проведенный анализ демонстрирует эволюцию ХРБС с РПС. Наши данные подчеркивают неблагоприятный прогноз у больных тяжелым РПС, а также пациентов с КМТП сердца вне зависимости от его тяжести, что подтверждает необходимость своевременной диагностики и лечения с применением современных хирургических технологий данных стадий и типа РПС.

Сравнительная клиническая характеристика больных легочной гипертензией при РПС и ХТЭЛГ

Для проведения сравнительного анализа особенностей ЛГ в 3-летнее проспективное наблюдательное исследование включены пациенты РПСЛГ (87 чел.) и ХТЭЛГ (77 чел.).

У пациентов с РПСЛГ имелась одышка в 100% случаев, что имело значимые различия с группой ХТЭЛГ ($p<0,05$). Сухой кашель и боль в груди достоверно чаще определялись в группе ХТЭЛГ ($p<0,05$). У больных РПСЛГ (59,77%) статистически значимо чаще диагностировалась фибрилляция предсердий (ФП), чем у больных ХТЭЛГ ($p<0,05$). Клинические признаки ЛГ представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Сравнительная клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	Группы обследованных больных	
	РПСЛГ (n=87)	ХТЭЛГ (n=77)
Мужчин, n (%)	9 (10,34)	41 (53,25)*
ИМТ, кг/м ²	27,28±3,82	27,87±5,56
Продолжительность заболевания, лет	39,2±7,9	5,35 [1,2;7,9]**
СДЛА, мм рт.ст.	44,82±9,2	47,51±18,15*
Сопутствующие заболевания, n (%)		
Фибрилляция предсердий	52 (59,77)	11 (14,28)*
Артериальная гипертензия (АГ)	31 (35,63)	12 (15,58)*
Онкопатология в анамнезе	1 (1,15)	12 (15,58)*
Железодефицитная анемия	5 (5,74)	15 (19,48)**
ФК ХСН, n (%)		
I	25 (28,74)	25 (32,47)
II	50 (57,47)	27 (35,06)*
III	11 (12,64)	16 (20,78)*
IV	1 (1,15)	9 (11,69)*

* - $p<0,05$, ** - $p<0,001$

На основании математической обработки данных выявлены значимые различия ХТЭЛГ с РПСЛГ ($p<0,05$): 1) при ХТЭЛГ статистически значимо чаще встречаются жалобы на сухой кашель, боль в грудной клетке и отеки нижних конечностей, что связано с большей долей пациентов с продвинутым ФК ХСН (II-IV) при значительно меньшей продолжительности заболевания; 2) в группе ХТЭЛГ реже встречалась ФП (14,29% в сравнении с 59,77%) при значимых различиях по базовой ЧСС в покое; 3) именно в группе ХТЭЛГ чаще регистрировались случаи гипотонии, что значимо может влиять на возможности терапии ЛГ и ХСН (ср. САД 109±15,6 мм рт.ст.); 4) частота таких заболеваний, как АГ, железодефицитная анемия и онкологическое заболевание в анамнезе при ХТЭЛГ статистически значимо отличалась от РПСЛГ.

Посткапиллярная форма ЛГ на примере РПСЛГ характеризовалась значимо большими показателями продольного размера левого предсердия (ЛП), индекса конечно-систолического и конечно-диастолического размеров ЛЖ (иКСР_{ЛЖ} и иКДР_{ЛЖ}), а также индекса конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ (иКСО_{ЛЖ} и иКДО_{ЛЖ}), чем при ХТЭЛГ ($p < 0,001$). Пациенты ХТЭЛГ имели статистически значимо выше уровень фракции выброса (ФВ) ЛЖ в сравнении с группой РПСЛГ ($p < 0,05$).

Таблица 3 - Показатели ремоделирования правых отделов сердца у обследованных пациентов

ЭхоКГ показатели/Группы	РПСЛГ (n=87)	ХТЭЛГ (n=77)
Продольный размер ПП, мм	46[42; 50]	48 [47; 54]*
Поперечный размер ПП, мм	44 [38; 50]	49 [46; 57]**
Площадь ПП, см ²	17,90 [16,9;22,3]	19,00 [17,8;22,7]*
иКСР _{ПЖ} , см/м ²	15,6 [13,0; 17,1]	13,4 [11,9; 15,3]**
иКДР _{ПЖ} , см/м ²	25,0 [22,3; 27,1]	25,1 [20,5; 25,9]
иКСО _{ПЖ} , мл/м ²	13,5 [10,3; 17,1]	21,5 [12,1; 29,5]**
иКДО _{ПЖ} , мл/м ²	33,1 [25,8; 46,5]	44,1 [35,5; 50,2]**
КДП _{ПЖ} / КДП _{ЛЖ}	0,55 [0,47; 0,73]	0,84 [0,66; 0,93]**
Длинная ось ПЖ в систолу, см	7,0 [6,2; 8,4]	6,4 [4,8; 6,7]*
Длинная ось ПЖ в диастолу, см	7,5 [6,9; 8,2]	8,5 [7,6; 9,1]*
Толщина стенки ПЖ, см	0,71 [0,52;0,78]	0,68 [0,52; 0,74]*
Диаметр ствола ЛА, мм	23 [21; 26]	26,5 [24; 29]*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$

При изучении морфометрических параметров ПЖ в группе РПСЛГ в сравнении с аналогичными показателями при ХТЭЛГ (табл. 3), выявлена значимая корреляция иКСО_{ПЖ} с увеличением ФК ХСН ($r_s=0,68$, $p=0,003$) и увеличением СДЛА ($r_s=0,75$, $p=0,0004$) при РПСЛГ, тогда как при ХТЭЛГ выявлена прямая корреляционная связь иКДР_{ПЖ} и длиной оси ПЖ с увеличением ФК ХСН ($r_s=0,458$, $p=0,002$ и $r_s=0,543$, $p=0,008$ соответственно) и СДЛА ($r_s=0,81$, $p=0,0007$ и $r_s=0,691$, $p=0,005$ соответственно). Среднее значение ФИП_{ПЖ} в группе РПСЛГ уменьшалось в динамике ($p=0,001$), что свидетельствовало о прогрессировании систолической дисфункции ПЖ

(табл. 4). При оценке ФИП_{ПЖ} в группе ХТЭЛГ также определена систолическая дисфункция ПЖ легкой степени, которая коррелировала с ФК ЛГ ($r=-0,346$, $p<0,05$).

Таблица 4 - Основные параметры функционального состояния ПЖ

Показатели	РПСЛГ (n=87)	ХТЭЛГ (n=77)	Краскел-Уоллис	p
ФИП_{ПЖ}, %				
исходно	31,11 \pm 4,60	29,60 \pm 5,72	125,36	0,001
в динамике	29,86 \pm 5,54	29,08 \pm 6,44	93,908	0,001
Tei-index ПЖ				
исходно	0,34 \pm 0,18	0,45 \pm 0,10	95,39	0,001
в динамике	0,35 \pm 0,10	0,50 \pm 0,11	76,908	0,001
TAPSE, мм				
исходно	20,95 \pm 1,72	20,00 \pm 2,96	102,26	0,001
в динамике	20,47 \pm 2,32	19,32 \pm 2,28	66,254	0,001

Нормальная диастолическая функция отмечена в 41,3% и 53,2%, псевдонормальная - в 46,8% и в 58,7% при ХТЭЛГ и РПСЛГ соответственно.

Умеренная степень дисфункции миокарда ПЖ по Tei-index выявлена у 48,27% больных РПСЛГ и у 45,45% больных ХТЭЛГ ($p>0,05$). Повышенный Tei-index ПЖ сочетался со значимым снижением ФВ ЛЖ ($p<0,05$), что позволяет считать его маркером неблагоприятного исхода при ХТЭЛГ.

У больных ХТЭЛГ выявлено значимое снижение показателя TAPSE в динамике ($T_{эмп}=235$, $p<0,001$), имеющего обратную корреляционную связь средней силы с площадью ПП ($r=-0,482$, $p<0,001$) и СДЛА ($r=-0,671$, $p<0,01$).

Таким образом, на основании оценки структурно-функционального изменения правых отделов сердца нами выявлены наиболее информативные признаки при ЛГ, ассоциированной с РПС, - увеличенный размер ПЖ по длинной оси в систолу, индекс КСО_{ПЖ} и ФИП_{ПЖ} при повышенном давлении в ЛП ($E/E'>15$), увеличение площади ПП и снижение TAPSE, 2) при ХТЭЛГ – увеличение иКДР_{ПЖ}, КДП_{ПЖ}/КДП_{ЛЖ}, ФИП_{ПЖ}, Tei-index при нормальном давлении в ЛП ($E/E'<7$).

Вторичная ТР, по нашим данным, является предиктором прогноза при РПС и ХТЭЛГ. Так, в обеих группах подтверждена прогрессирующая глобальная (систо-диастолическая) дисфункция по Tei-index ПЖ ($p<0,001$). Нами показано, что важным критерием тяжести ТР является диаметр фиброзного кольца ТК. Выявлена значимая

корреляция данного показателя со степенью ТР при РПСЛГ ($r=0,287$, $p<0,001$) и ХТЭЛГ ($r=0,542$, $p<0,001$), а также с Tei-index ПЖ ($r=-0,284$, $p<0,023$ и $r=-0,489$, $p<0,001$ соответственно).

Уровень летальности у пациентов со вторичной ТР составил 14,67% и 35,06% при РПСЛГ и ХТЭЛГ соответственно ($p<0,05$). Анализ выживаемости по кривым Каплана-Мейера показал, что 3-летняя выживаемость составляла при легкой ТР - 77%, при умеренной – 58%, при тяжелой – 0%. 3-летняя выживаемость пациентов без вторичной ТР составила 79%.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – роль наследственных и аутоиммунных факторов тромбозов в ее прогрессировании

Обследовано 123 пациента, среди которых 77 человек с достоверной ХТЭЛГ (ср. возраст $45,49 \pm 13,53$ лет) и 46 - с ПЭС (ср. возраст $52,09 \pm 11,41$ лет). Обе группы были сопоставимы по полу ($p>0,05$). Все пациенты с ХТЭЛГ и ПЭС перенесли хотя бы один эпизод ТЭЛА. Частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА при ХТЭЛГ была достоверно выше, составив 44,16%, при ПЭС – 21,74% ($\chi^2=6,298$, $p=0,012$). Случаи артериальных тромбозов при отсутствии ФП выявлены только в группе больных ХТЭЛГ женского пола. Наиболее частыми факторами риска тромбозов при ХТЭЛГ и ПЭС были увеличение ИМТ (но не более 30 кг/м^2) у 80,52% и 89,13% больных соответственно ($p<0,001$), наличие варикозной болезни нижних конечностей (у 32,47% и 32,6%), прием оральных контрацептивов (у 6,49% и 6,52%), частые авиаперелеты (у 2,59% и 2,17%), беременность/послеродовый период (у 2,59% и 2,17%), спленэктомия (у 2,59% и 2,17% больных соответственно). Значимых различий по частоте встречаемости факторов риска, кроме ИМТ, при ХТЭЛГ и ПЭС не выявлено ($p>0,05$).

Признаки наследственной тромбофилии выявлены у 50% пациентов с ПЭС, у 69,97% пациентов с ХТЭЛГ. Гомозиготные варианты полиморфизмов генов тромбофилии при ХТЭЛГ выявлены в 24 (34,78%), а гетерозиготные – в 18 (26,09%) случаях (табл. 5).

«Традиционные» детерминанты наследственной тромбофилии – мутации ФП G20210A и FV Leiden – были обнаружены у 21,74% и 29% больных с ХТЭЛГ соответственно, тогда как доля носителей этих дефектов при ПЭС была 2,86% и 17,14% соответственно.

Таблица 5 - Генетические варианты тромбофилии при ХТЭЛГ и ПЭС

Показатели		ХТЭЛГ	ПЭС	χ^2	p
		n (%)	n (%)		
Генетическая тромбофилия	Нет	27 (39,13)	23 (50,00)	6,729	0,035
	1 мутация	25 (36,23)	8 (22,85)		
	2 и более мутации	17 (24,63)	4 (11,42)		
<i>Гены плазменных факторов гемостаза:</i>					
Полиморфизм - 455 G/A в гене, кодирующем бета-субъединицу фибриногена (F1-B)	Гомозиготный вариант (A/A)	2 (2,94)	-	1,484	0,476
	Гетерозиготный вариант (G/A)	4 (5,88)	1 (2,86)		
	Вариант нормы (-455G>A вариант G/G)	62 (91,18)	33 (97,14)		
Полиморфизм 20210 G/A в гене протромбина (FII)	Гомозиготный вариант (A/A)	12 (17,39)	1 (2,86)	6,424	0,041
	Гетерозиготный вариант (G/A)	3 (4,35)	-		
	Вариант нормы (20210 G>A вариант G/G)	54 (78,26)	34 (97,14)		
Полиморфизм 1691 G/A в гене V (Leiden) фактора (FV)	Гомозиготный вариант (A/A)	17 (24,63)	5 (14,28)	5,745	0,038
	Гетерозиготный вариант (G/A)	3 (4,35)	1 (2,86)		
	Вариант нормы (1691 G>A (Arg506Gln) вариант G/G)	49 (71,0)	29 (82,86)		
Полиморфизм - 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена типа I (SERPINE I, PAI-1)	Гомозиготный вариант (4G/4G)	10 (14,49)	3 (8,57)	2,729	0,042
	Гетерозиготный вариант (5G/4G)	5 (7,24)	1 (2,86)		
	Вариант нормы (-675 5G>4G вариант 5G/5G)	54 (78,26)	31 (88,57)		
<i>Гены компонентов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией:</i>					
Полиморфизмы 677 C/T в гене МТГФР	Гомозиготный вариант (C/C, T/T)	8 (11,59)	1 (2,86)	4,42	0,011
	Гетерозиготный вариант (C/T)	11 (15,94)	3 (8,57)		
	Вариант нормы	50 (72,46)	31(88,57)		

Кроме того, в группе ХТЭЛГ с рецидивирующим течением ТГВ/ТЭЛА мутации FV Leiden и FII G20210A в гомозиготном варианте наблюдались у 10 (29,41%) и 16 (47%) пациентов соответственно, а у лиц с единственным эпизодом ТЭЛА - в 5,71% и

2,85% соответственно. Таким образом, достоверно чаще мутации в генах FII и FV встречаются у пациентов с ХТЭЛГ в гомозиготном варианте и ассоциируются с рецидивирующим течением ТГВ/ТЭЛА ($r=0,521$, $p<0,001$).

Максимальная доля лиц с генотипом 4G/4G гена PAI-1 (14,49%) наблюдалась при ХТЭЛГ, что превышало данные при ПЭС (8,57%) ($p=0,042$). В группе ХТЭЛГ наиболее часто выявлялся как гомозиготный вариант полиморфизма гена MTHFR (11,59% против 2,86%), так и гетерозиготный вариант (15,94% против 8,57%) ($p=0,011$). Это может объяснять высокую частоту случаев гипергомоцистеинемии в группе ХТЭЛГ. При оценке риска формирования ХТЭЛГ показано, что носительство полиморфизмов генов FII, FV, профиля аФЛ высокого риска, увеличение уровня гомоцистеина повышают относительный риск в 2 раза (ОР 3,2, 95% ДИ 2,6-3,5, $p=0,005$ против ОР 1,3, 95% ДИ 1,1-1,8, $p=0,015$ соответственно).

Частота повышения аФЛ достигала 37,66% в группе ХТЭЛГ, однако у 14,28% это были лишь анамнестические указания на повышенные титры аФЛ. Случаев выявления профиля аФЛ умеренного риска не было в указанной группе (табл. 6). Выявлен значимый процент профиля аФЛ высокого риска (в 23,37% и 19,57% в группах ХТЭЛГ и ПЭС соответственно, $p>0,05$).

Таблица 6 - Профиль антител к фосфолипидам у больных ХТЭЛГ и ПЭС

Лабораторные признаки аутоиммунной тромбофилии		ХТЭЛГ (n=77)	ПЭС (n=46)	p
Профиль низкого риска аФЛ	АКЛ или Анти-β2-ГП-1 в анамнезе или низком титре, n (%)	11 (14,28)	9 (19,57)	0,208
Профиль умеренного риска аФЛ	Анти-β2-ГП-1 IgG/IgM, n (%)	-	1 (2,17)	
Профиль высокого риска аФЛ	ВАК, n (%)	18 (23,37)	9 (19,57)	0,058
	ВАК+АКЛ IgG/IgM, n (%)	10 (55,56)	6 (66,67)	0,116
	ВАК+АКЛ IgG/IgM+Анти-β2-ГП-1 IgG/IgM, n (%)	8 (44,44)	3 (33,33)	0,445

Анализ клинической картины у обследованных больных выявил пациентов с высоким профилем риска аФЛ и достоверными критериями СКВ (4 чел. против 2 чел.) и первичного АФС (14 чел. против 8 чел.) в группах ХТЭЛГ и ПЭС соответственно.

Важно отметить, что именно перенесенный эпизод ТГВ/ТЭЛА лег в основу поиска причин, в том числе аутоиммунной тромбофилии, у указанных больных.

Описание нового аутоиммунного субтипа ХТЭЛГ

Полученные данные, приведенные выше, позволили нам в 23,4% случаев описать новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ. Группу больных с аутоиммунной ХТЭЛГ составили 18 пациентов (муж. – 8, жен. – 10; ср. возраст $36,4 \pm 8,3$ лет). Группу сравнения (ХТЭЛГ без аутоиммунных нарушений) составило 59 пациентов (муж. – 33, жен. – 26; ср. возраст – $48,5 \pm 13,6$ лет) (табл. 7).

Подробное изучение возможных факторов риска тромбозов не выявило так называемой «спровоцированности» ТГВ/ТЭЛА у 16 пациентов аутоиммунного субтипа ХТЭЛГ, лишь у 2 пациенток фактором риска явилась беременность, завершившаяся внутриутробной гибелью плода на сроках 19 и 24 недели. Таким образом, неспровоцированный тромбоз/эмболия развились у 88% пациентов аутоиммунной ХТЭЛГ, тогда как данный процент в группе сравнения составил 19,48% ($p < 0,05$). Значимых различий по ФК ЛГ, дистанции в ТШХ у больных аутоиммунной ХТЭЛГ, среднему баллу одышки по Боргу в указанных группах исходно и в динамике не выявлено.

Рецидивирующие ТГВ/ТЭЛА достоверно чаще выявлены у больных аутоиммунной ХТЭЛГ (78%), чем в группе сравнения (34%) ($p < 0,001$). У пациентов с аутоиммунной ХТЭЛГ среднее число рецидивов было также достоверно выше ($1,28 \pm 0,96$ против $0,41 \pm 0,62$ соответственно, $p = 0,01$). Уровень NTproBNP в среднем в группе аутоиммунной ХТЭЛГ составил 1023 [872;1635] пг/мл, тогда как в группе сравнения – 940 [806;1300] пг/мл ($p = 0,001$).

У больных аутоиммунной ХТЭЛГ значимо чаще, чем в группе сравнения, выявлялись гомозиготные формы мутаций в гене FII (50% против 5%, $p < 0,001$), в гене FV (56% против 12%, $p < 0,004$), в гене PAI-I (39% против 5%, $p < 0,001$), в гене МТГФР (39% против 1,69%, $p = 0,001$) соответственно.

Таблица 7 - Сравнительная характеристика больных группы ХТЭЛГ с наличием/отсутствием аутоиммунной тромбофилии

Параметры	Аутоиммунный субтип ХТЭЛГ (n=18)	ХТЭЛГ без аутоиммунной тромбофилии (n=59)	p
Мужчин, n (%)	8 (44,0)	33 (55,9)	0,426
Возраст, лет	36,4±8,3	48,5±13,6	0,001
ИМТ, кг/м ²	26,7±3,1	28,0±5,5	0,047
Длительность симптомов заболевания на момент включения, лет	5,8±3,8	5,1±3,0	0,737
Функциональный статус			
Дистанция в ТШХ, м	368,2±134,6	367,7±151,2	0,845
Степень одышки по Боргу, баллы	3,1±1,8	3,0±2,3	0,678
Число больных с II-III ФК, n (%)	11 (61,0)	32 (54,2)	0,171
Лабораторно-инструментальные признаки ПЖСН			
СДЛА, мм рт.ст.	47,0±12,7	47,9±19,7	0,438
NTproBNP, пг/мл	1023 [872;1635]	940 [806;1300]	0,001
Площадь ПП, см ²	21,0±6,4	22,0±7,9	0,966
Диаметр фиброзного кольца ТК, см	3,96 [3,8;5,7]	3,92 [3,8;6,1]	0,786
ТАPSE, мм	20,7±3,2	21,1±2,9	0,605
Tei-index ПЖ	0,41±0,1	0,40±0,1	0,553
ФИП _{ПЖ} , %	28,9±5,2	29,8±5,9	0,669
Тромбофилический статус			
Рецидивы ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, n (%)	14 (78,0)	20 (33,9)	0,001
Число пациентов с наследственной тромбофилией, n (%)	17 (94,0)	24 (40,7)	0,001
Число пациентов с ≥2 полиморфизмами генов тромбофилии, n (%)	14 (78,0)	3 (5,08)	0,001
Гомозиготные формы мутаций			
FII, n (%)	9 (50,0)	3 (5,08)	0,001
FV, n (%)	10 (55,56)	7 (11,86)	0,001
MTGFР, n (%)	7 (38,88)	1 (1,69)	0,001
РАI-I, n (%)	7 (38,88)	3 (5,08)	0,001
Гомоцистеин, мкг/л	20,1 [16,8;39,7]	17,8 [15,9;40,1]	0,113
Оценка неблагоприятного исхода			
Число летальных исходов за 3 года наблюдения, n (%)	11 (61,0)	16 (27,1)	0,001
Время от включения в исследование до смерти, мес	7,1 [3,9;10,3]	17,8 [9,8;25,7]	0,014

Волчаночный антикоагулянт выявлен у 100% больных аутоиммунной ХТЭЛГ, что сочеталось в 77,78% случаев с мультигенными формами наследственной тромбофилии.

За период наблюдения больных в течение 36 недель зарегистрировано 11 и 16 летальных исходов в группах аутоиммунной ХТЭЛГ и сравнения. С помощью построенных кривых выживаемости Каплана-Мейера у больных с наличием/отсутствием аутоиммунных нарушений показано, что годовая выживаемость составляет в группе аутоиммунной ХТЭЛГ всего 67% (95% ДИ 65-69%), при этом через 3 года уровень выживаемости уже составил 39% (95% ДИ 37-40%). Годовая выживаемость в группе ХТЭЛГ без аутоиммунных нарушений составила 92% (95% ДИ 91-93%), а 3-летняя – 73% (95% ДИ 70-75%). Полученные данные демонстрируют статистически значимо более низкую годовую и 3-летнюю выживаемость больных с аутоиммунным субтипом ХТЭЛГ ($p < 0,001$). Среднее значение времени до наступления летального исхода в группе аутоиммунной ХТЭЛГ составили 7,088 (95% ДИ: 3,882-10,293, $p < 0,05$) месяцев, тогда как в группе ХТЭЛГ без аутоиммунных нарушений – 17,78 (95% ДИ: 9,837-25,719, $p < 0,001$) месяцев.

Разработка модели прогнозирования течения аутоиммунной ХТЭЛГ

Для выявления факторов, влияющих на степень прогрессирования ХТЭЛГ, были отобраны переменные, имеющие связь с развитием летального исхода при ХТЭЛГ по данным корреляционного анализа. Предсказательная значимость выделенных переменных в развитии летального исхода ХТЭЛГ исследована путем многофакторной логистической регрессии обратным методом Вальда (табл. 8).

Критерий χ^2 данной модели составил 77% ($p = 0,009$), процент правильных предсказаний для ХТЭЛГ без летального исхода составил 69%, для ХТЭЛГ с летальным исходом – 59%. На основании коэффициентов регрессии была разработана шкала для оценки риска летального исхода при аутоиммунной ХТЭЛГ: гомозиготный вариант полиморфизма гена FII – 1,5 балла; волчаночный антикоагулянт/профиль аФЛ высокого риска – 4 балла; гомозиготный вариант полиморфизма гена FV – 1,5 балла; NTproBNP > 300 пг/мл – 1 балл; TAPSE < 20 мм – 2 балла; диаметр фиброзного кольца ТК > 40 мм – 3 балла.

Таблица 8 - Регрессионная модель прогнозирования течения ХТЭЛГ

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	b	Ст. Ошибка	Бета		
Гомозиготный вариант полиморфизма гена FII	1,75	0,64	0,44	2,08	0,046
Волчаночный антикоагулянт/ Профиль аФЛ высокого риска	4,18	1,24	0,76	3,59	0,014
Гомозиготный вариант полиморфизма гена FV	2,46	1,14	0,64	3,25	0,023
NTproBNP > 300 пг/мл	1,03	0,610	0,59	2,09	0,045
TAPSE < 20 мм	1,98	0,840	0,58	2,34	0,026
Диаметр ФК ТК > 40 мм	3,26	1,24	0,44	1,99	0,049
Константа	4,62	18,02		2,36	0,025

Нами был оценен показатель площади под кривой (AUC) данной модели, составивший 0,792, что позволяет расценивать ее качество как хорошее. На основании изучения координат кривой определено пороговое значение шкалы, которое ассоциировалось с летальным исходом и соответствовало 5,5 баллам. Полученное значение коррелировало с летальным исходом ХТЭЛГ ($r=0,723$, $p<0,001$). В группе аутоиммунной ХТЭЛГ доля пациентов с $\geq 5,5$ баллов по разработанной нами шкале была достоверно выше (15 (83,33%) против 17 (28,81%), ОР 3,2(95%ДИ:1,9-4,3, $p<0,001$). Разработанная шкала позволяет своевременно выявлять пациентов высокого риска летального исхода в группе аутоиммунной ХТЭЛГ.

Таким образом, описанный нами аутоиммунный субтип ХТЭЛГ характеризуется рецидивирующими ТГВ/ТЭЛА (78%) в анамнезе при неспровоцированности тромботического состояния (89%), профилем аФЛ высокого риска в сочетании двух и более полиморфизмов генов (77%) наследственной тромбофилии. Наличие гомозиготных мутаций FII, FV и ВАК, уровень NTproBNP имеют прямую значимую зависимость с уровнем СДЛА, подтверждая их предиктивное значение плохого прогноза.

Создание регистра ХТЭЛГ на базе многопрофильной больницы

В регистр больных ХТЭЛГ на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова за период 2018-2020 гг. включено 56 человек (32 (57,1%) мужчины и 24 (42,9%) женщины, ср. возраст $59,1 \pm 13,0$ лет). Большинство пациентов имели высшее образование (69,6%) и были женаты/замужем (69,6%).

Среди обследованных больных 22 (39,3%) человека имели рецидивирующее течение ТГВ/ТЭЛА, 4 (7,1%) человека имели онкозаболевание в анамнезе. У 10 (17,9%) пациентов документально подтвержденная ТЭЛА в анамнезе выявлена без первичного источника тромбоза. Несмотря на изменившуюся в настоящее время тактику ведения больных с ТГВ, в нашей выборке 25% больных имели установленный кава-фильтр.

Таблица 9 - Основные демографические и гемодинамические параметры в Регистре ХТЭЛГ

Демографические данные и функциональные параметры (n=56)		Гемодинамические параметры (n=37)	
Возраст, годы	$59,1 \pm 13,0$	СДЛА, мм рт.ст.	$54,69 \pm 14,5$
Пол:		ДДЛА, мм рт.ст.	$21,3 \pm 5,6$
Мужчины, n (%)	32 (57,1%)		
Женщины, n (%)	24 (42,9%)		
Длительность периода от дебюта симптомов, годы	2,2 [1,01;3,60]	ДЛАСр., мм рт.ст.	$32,26 \pm 6,7$
Длительность ХТЭЛГ с момента установления диагноза, мес	9,8 [6,50; 23,1]	ЛСС, дин/сек/см ⁻⁵	$1308,0 \pm 762,5$
ФК (ВОЗ), n (%)		ДЗЛА, мм рт.ст.	$6,9 \pm 3,5$
II	17 (30,4%)		
III	19 (33,9%)		
IV	8 (14,3%)		
Дистанция в ТШХ, м	$316,8 \pm 129,1$	ДППср. мм рт.ст.	$8,7 \pm 3,3$
Степень одышки по Боргу, баллы	$4,7 \pm 2,1$	СИ, л/мин, м	$2,5 \pm 0,6$
Индекс массы тела, кг/м	$27,6 \pm 6,4$	SvO ₂ , %	$83,1 \pm 12,8$

Диагноз ХТЭЛГ был подтвержден с помощью анамнестических данных ТЭЛА, подтвержденной МСКТ легких с в/в контрастированием легочных артерий, данными

ЭхоКГ, демонстрирующими высокую вероятность ЛГ, и КПОС. Основные гемодинамические и демографические данные пациентов, включенных в Регистр, представлены в Таблице 9. Среднее ДЛА по КПОС составляло $32,26 \pm 7,31$ мм рт. ст., ДЗЛА - $6,9 \pm 3,5$ мм рт. ст., что подтверждало наличие прекапиллярной формы ЛГ у наших больных.

Большинство пациентов имели продолжительный анамнез симптомов ХТЭЛГ (2,2 [1,01; 3,60] лет), однако короткий анамнез после установления диагноза ХТЭЛГ (9,8 [6,50; 23,1] мес.).

Гомозиготный вариант мутации в гене МТГФР выявлен у 8 (14,28%) больных, тогда как гетерозиготный вариант - у 21 (37,5%). Гипергомоцистеинемия выявлена у 26 (46,4%) больных. Частота встречаемости полиморфизмов в гене РА1-1 в гомозиготном варианте составила 3(5,4%) случая, в гетерозиготном варианте – в 14 (25%) случаев. Гомозиготный вариант полиморфизма в гене FV и FII выявлен в 10 (17,9%) и 5 (8,9%) случаев, а гетерозиготный – в 9 (16,1%) и 15 (26,8%) соответственно. Выявление ВАК продемонстрировало высокую распространенность аутоиммунной тромбофилии среди больных ХТЭЛГ, составляя 18 (32,1%) случаев. В 10 случаях это было изолированное повышение ВАК, а в 8 (14,3%) – в сочетании с высокими титрами АКЛ и анти-β2ГП-1. Дефицит антитромбина III, протеина С и протеина S выявлялся в 10 (17,9%), 13 (23,2%) и 6 (10,7%) случаях соответственно.

Все пациенты находились на постоянной антикоагулянтной терапии, нарушений в их приеме не зарегистрировано. Важно отметить, что таргетную терапию ХТЭЛГ получали 32 (57,1%) пациента, несмотря на короткий период после установления диагноза ХТЭЛГ. Это отражает изменение позиции здравоохранения в направлении выработки тактики на раннее оптимальное лечение тяжелых заболеваний, как ХТЭЛГ. При этом, к сожалению, лишь 6 (10,7%) пациентов получали комбинированную терапию при значимо большей потребности больных с учетом и ФК ЛГ, и риска неблагоприятного исхода. Легочная эндартерэктомия выполнена у 5 пациентов, баллонная ангиопластика - у 4. У 21 (37,5%) пациента ХТЭЛГ признана неоперабельной, 9 (16,07%) пациентов отказались от возможности хирургического лечения заболевания.

За время наблюдения зарегистрировано 17 (30,4%) летальных исходов. Основными причинами смерти стала декомпенсация ПЖСН (10 (58,82%) случаев) и ФП, осложнившаяся инфарктом мозга (4 (23,53%) случаев), а также рецидив ТЭЛА (3 (17,65%) случаев).

Нами показано, что на момент включения в регистр 48,2% пациентов имели III/IV ФК ХТЭЛГ. Уровень летальности даже при сроке наблюдения в течение 2 лет составил 30,4% несмотря на достаточно высокий уровень обеспеченности таргетной терапией ЛГ (57,1%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование позволило проследить эволюцию РПС различной тяжести в рамках 7-летнего проспективного исследования и описать современную модель прогрессирования заболевания. Нами показано, что исходы тяжелого и умеренного РПС мало отличаются от легкого. Относительный риск летальных исходов при легком РПС составляет через 1 год наблюдения 3,2, и резко возрастает в 7 раз через 5 лет, составляя 21,3, и через 7 лет - 26,2. Таким образом, выявлено, что неблагоприятные исходы могут быть при любом варианте порока сердца, поэтому тактика ведения больного должна быть унифицированной и зависеть не только от тяжести, но и от учета ревматического генеза заболевания. Анализ тяжести пороков в современной когорте больных РПС позволил обозначить ТР в качестве фактора неблагоприятного прогноза, тяжесть которой коррелировала с увеличением кумулятивного риска летального исхода.

Нами впервые изучен параметр диаметра фиброзного кольца трикуспидального клапана при РПСЛГ и ХТЭЛГ в сравнительном аспекте и динамическом наблюдении. Нами показана возможность использования данного ЭхоКГ-показателя (диаметр > 4 см) в качестве доступного маркера скрининга прогрессирования вторичной ТР и выработки тактики ведения больного в указанных группах больных.

На основании изученных клинических особенностей вторичной ТР, ЭхоКГ-маркеров дисфункции правых отделов сердца, нами разработан алгоритм дифференциального диагноза пре- и посткапиллярной ЛГ и алгоритма пошагового принятия решения при проведении дифференциального диагноза на этапе первичного анализа клинической картины у больного ЛГ. Информативными ЭхоКГ-признаками

при ЛГ, ассоциированной с РПС в нашем исследовании стали: увеличенный размер ПЖ по длинной оси в систолу, снижение индекса КСО_{ПЖ} и ФИП_{ПЖ} при повышенном давлении в ЛП ($E/E' > 15$), увеличение площади ПП и снижение TAPSE ($p < 0,001$); а при ХТЭЛГ: увеличение иКДР_{ПЖ}, соотношения КДП_{ПЖ}/КДП_{ЛЖ}, уменьшение ФИП_{ПЖ} и увеличение Tei-index при нормальном давлении в ЛП ($E/E' < 7$), которые легли в основу данного алгоритма.

Результаты нашей работы показывают высокую долю пациентов с наследственной (39%) и аутоиммунной тромбофилией (37,7%) в группе ХТЭЛГ. Выявлен значимый процент профиля аФЛ высокого риска (в 23,4%).

Изучение внутригрупповых особенностей ХТЭЛГ среди обследованных больных позволило описать новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ. Особое внимание в нашей работе привлечено к разработанной нами и впервые примененной на собственном клиническом материале оригинальной шкале для оценки риска летального исхода при аутоиммунном субтипе ХТЭЛГ.

Нами создан регистр больных ХТЭЛГ, позволяющий решать научные и практические задачи по прогрессированию и клинических исходах заболевания, оценке обеспеченности таргетной терапией и соответствие назначаемой терапии действующим российским рекомендациям по ведению больных ЛГ.

Таким образом, главным результатом настоящей работы явилась комплексная оценка особенностей различных вариантов ЛГ с изучением динамики клинико-функционального, гемодинамического, иммуногенетического статуса у больных РПС и ХТЭЛГ.

ВЫВОДЫ

1. Структура РПС на современном этапе представлена комбинированными митрально-аортальными (50,5%), сочетанными митральными (24,8%) и комбинированными митрально-аортально-трикуспидальными (16,7%) пороками, осложненными в 58% случаях легочной гипертензией.
2. Оценка прогрессирования РПС позволила уточнить выживаемость пациентов с различной исходной тяжестью порока (73,8%, 74,6% и 53% соответственно при легком, умеренном и тяжелом пороках).
3. Выявлены наиболее информативные признаки структурно-функциональных изменений правых отделов сердца: 1) увеличение КДР и КСР, ФИП_{ПЖ} ($p < 0,01$), площади правого предсердия и снижение TAPSE ($p < 0,001$) при ЛГ, ассоциированной с РПС; 2) снижение TAPSE, увеличение соотношения КДР_{ПЖ}/КДР_{ЛЖ}, а также диаметра кольца трикуспидального клапана и ФИП_{ПЖ} при ХТЭЛГ.
4. По данным сравнительного 3-летнего изучения РПС, осложненных ЛГ, и ХТЭЛГ выявлены достоверные различия: мужской пол чаще ассоциируется с ХТЭЛГ ($p < 0,001$), III-IV ФК ХСН чаще регистрировался в группе РПСЛГ ($p < 0,001$), уровень летальности был достоверно выше при ХТЭЛГ ($p < 0,001$).
5. Трикуспидальная регургитация достоверно чаще выявляется при ХТЭЛГ, чем при РПСЛГ, увеличение площади правого предсердия - реже при ЛГ, ассоциированной с РПС ($p < 0,05$), тогда как Tei-index правого желудочка был снижен и сопоставим в обеих группах ЛГ ($p > 0,05$).
6. Носительство полиморфизмов генов протромбина (G20210A), фактора V Leiden, высоких титров антител к фосфолипидам, увеличение уровня гомоцистеина повышают риск развития ХТЭЛГ в 2 раза ($p = 0,005$). Особенности течения ХТЭЛГ являются прямая корреляционная зависимость уровня СДЛА и NTproBNP, а также площади фиброзного кольца трикуспидального клапана с тяжестью трикуспидальной регургитации ($p < 0,001$). В группе ХТЭЛГ частота летальных исходов составила 35% и коррелировала с уровнем NTproBNP ($p < 0,05$).
7. Описан новый аутоиммунный субтип ХТЭЛГ, ассоциированный с «тяжелой тромбофилией», доля которого составляет 23,4%. Основными маркерами

субтипа являются рецидивирующие тромбозы (78%) при ситуации неспровоцированного тромботического состояния у 89% больных; повышение титра антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта (100%) в сочетании с носительством двух и более полиморфизмов генов (77%), ассоциированных с тромбофилиями ($p < 0,001$).

8. Разработана терапевтическая тактика при ХТЭЛГ, основанная на дифференциальных признаках пре- и посткапиллярной ЛГ. Выявленная комбинированная врожденная тромбофилия в сочетании с повышением антител к фосфолипидам при аутоиммунном субтипе ХТЭЛГ определяет необходимость бессрочной антикоагуляции.
9. Создан регистр больных ХТЭЛГ на базе ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова в рамках междисциплинарного взаимодействия РНИМУ им Н.И. Пирогова. Тяжелая степень ХТЭЛГ выявлена у 30% пациентов, среди которых у 37,5% диагностирована неоперабельная форма, при этом доступность ЛАГ-специфической терапии составила 46%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На современном этапе среди РПС в 75% выявляются комбинированные и в 25% - сочетанные пороки сердца. ЛГ осложняет течение у 58% больных РПС. В то же время гипердиагностика РПС составляет 29%. Полученные данные обосновывают необходимость применения современных критериев РПС, предложенных Всемирной Федерацией Сердца.
2. Оценка прогрессирования РПС показала, что уровень 7-летней выживаемости больных составил 68%. Этот факт доказывает необходимость улучшения знаний проблемы РПС врачами-интернистами и оказания своевременной хирургической помощи больным.
3. Такие факторы неблагоприятного прогноза при РПСЛГ и ХТЭЛГ, как диаметр кольца трикуспидального клапана, TAPSE, тяжесть трикуспидальной регургитации, соотношение КДО_{ПЖ}/КДО_{ЛЖ} и повышение NTproBNP следует использовать для быстрой скрининговой оценки функции ПЖ и гемодинамики малого круга при различных вариантах ЛГ.
4. Высокая частота ассоциации ХТЭЛГ с наследственными и аутоиммунными нарушениями гемостаза позволяет рекомендовать проведение анализа

- полиморфизмов генов II и V факторов свертывающей системы крови и мониторинга уровня антител к фосфолипидам, волчаночного антикоагулянта, гомоцистеина для индивидуализированного подхода к терапии.
5. Наличие у больного ХТЭЛГ неспровоцированных рецидивирующих тромбозов в анамнезе, ассоциированных с наличием ВАК, антифосфолипидных антител, двух и более полиморфизмов генов тромбофилии, являются основанием для диагностики аутоиммунного субтипа ХТЭЛГ, характеризующегося высоким уровнем летальности.
 6. Разработанная нами шкала оценки риска летального исхода при аутоиммунном субтипе ХТЭЛГ, включающая 6 параметров (гомозиготный вариант полиморфизма гена FII – 1,5 балла; волчаночный антикоагулянт/профиль аФЛ высокого риска – 4 балла; гомозиготный вариант полиморфизма гена FV – 1,5 балла; NTproBNP > 300 пг/мл – 1 балл; TAPSE < 20 мм – 2 балла; диаметр фиброзного кольца ТК > 40 мм – 3 балла) дает возможность при значении >5,5 баллов идентифицировать группу высокого риска больных с неблагоприятным прогнозом для модификации терапии.
 7. Создан регистр больных ХТЭЛГ на базе многопрофильной клиники при межкафедральном взаимодействии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, который позволяет решать важные практические задачи по анализу тяжести заболевания, его исходов, качеству оказываемой медицинской помощи, ее эффективности и безопасности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в отечественных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Шостак, Н. А. Место терапии риоцигуатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова // Кардиология. - 2020. - Т. 60, №9. - С. 92-101.
2. Мартынюк, Т. В. ЛАГ: за рамками идиопатической формы патологии / Т. В. Мартынюк, А. А. Шмальц, А. А. Клименко // Системные гипертензии. - 2020. - Т.17, №2. - С. 84-90.

3. Клименко, А. А. Неоперабельная хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: опыт применения риоцигуата в реальной клинической практике / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. - № S1. - С. 374.
4. Шостак, Н. А. Место антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной гипертензии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, Н. А. Демидова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 12. - С. 74-80.
5. Клименко, А. А. Лечение легочной артериальной гипертензии: актуальные вопросы / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, Д. Ю. Андрияшкина, А. А. Кондрашов // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7, № 3 (22). - С. 46-55.
6. Шостак, Н. А. Современный алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, В. С. Шеменкова, А. В. Свет // Терапия. - 2019. - Т. 5, № 4 (30). - С. 113-120.
7. Шеменкова, В. С. Оценка процессов ремоделирования сердца при формировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / В. С. Шеменкова, Н. А. Шостак, А. А. Клименко [и др.] // Терапия. - 2018. - № 3 (21). - С. 108-112.
8. Шеменкова, В. С. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия - психофизические аспекты состояния пациентов / В. С. Шеменкова, Н. А. Шостак, А. А. Клименко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - Т. 16, № S. - С. 59b-60a.
9. Шостак, Н. А. Антитромботическая терапия пациентов с клапанной болезнью сердца: что нового? / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, Н. А. Демидова // Клиницист. - 2017. - Т. 11, №2. - С. 10-15.
10. Шостак, Н. А. Использование опросника SF-36 в оценке качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, В. С. Шеменкова, А. В. Свет // Клиницист. - 2017. - Т. 11, № 3-4. - С. 44-49.
11. Шостак, Н. А. Роль антагониста рецепторов эндотелина-1 бозентана в лечении легочной гипертензии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова // Consilium Medicum. - 2017. - Т. 19, № 10. - С. 113-117.

12. Клименко, А. А. Клинический случай формирования хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у пациентки с наследственной тромбофилией / А. А. Клименко, В. С. Шеменкова, Д. П. Котова [и др.] // Клиницист. - 2016. - Т. 10, № 3. - С. 64-68.
13. Шостак, Н. А., Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина [и др.] // Клиницист. - 2016. - Т. 10, № 2. - С. 10-17.
14. Шостак, Н. А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и проблемы редкого и междисциплинарного заболевания / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10, № 1. - С. 73-78.
15. Клименко, А. А. Ремоделирование правых отделов сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии: сравнительное одномоментное наблюдательное исследование / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 258-264.
16. Шостак, Н. А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – подходы к диагностике и лечению / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова [и др.] // Медицинский совет. - 2013. - № 9. - С. 10-16.
17. Шостак, Н. А. Легочная гипертензия при ревматической болезни сердца: современные подходы к диагностике и терапии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, И. В. Новиков [и др.] // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84, № 9. - С. 89-96.
18. Клименко, А. А. Патогенез и патоморфология хронической постэмболической легочной гипертензии / А. А. Клименко, А. П. Ракша, Н. А. Демидова, Н. А. Шостак // Лечебное дело. - 2011. - № 3. - С. 94-106.
19. Шостак, Н. А. Состояние функции внешнего дыхания у больных ревматическими пороками сердца, осложнёнными лёгочной гипертензией / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, И. В. Новиков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 26-30.

20. Шостак, Н. А. Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова, И. В. Новиков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - Т. 7, № 2. - С. 199-203.
21. Клименко, А. А. Диагностическое и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида при тромбоэмболии легочной артерии / А. А. Клименко, Н. А. Демидова и [др.] // Флебология. - 2011. - Т. 5, № 3. - С. 54-57.
22. Клименко, А. А. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова, И. В. Новиков // Клиницист. - 2011. - № 1. - С. 14-18.
23. Шостак, Н. А. Ревматическая лихорадка – исчезающее заболевание: состояние вопроса, клинические наблюдения / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, И. В. Новиков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010. - Т. 6, № 3. - С. 349-358.
24. Клименко, А. А. Современные представления о легочной гипертензии при ревматических пороках сердца / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, И. В. Новиков, Н. А. Демидова // Клиницист. - 2010. - № 1. - С. 17-25.
25. Шостак, Н. А. Митральные пороки сердца: современные вопросы диагностики и лечения / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, И. В. Новиков // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2009. - № 7. - С. 35-40.
26. Шостак, Н. А. Вторичная легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани / Н. А. Шостак, Ю. К. Новиков, А. А. Клименко, П. В. Новиков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - Т. 5, № 2. - С. 65-69.
27. Клименко, А. А. Легочная гипертензия: эволюция взглядов на классификацию и лечение / А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, Н. А. Твердова // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2009. - № 7. - С. 62-70.
28. Шостак, Н. А. Новые возможности оценки внутрисердечной гемодинамики с помощью тканевой доплерографии при ревматических пороках сердца / Н.

- А. Шостак, Н. О. Сокольская, А. А. Клименко [и др.] // Клиницист. - 2008. - № 3. - С. 13-19.
29. Шостак, Н. А. Особенности функционального состояния правых отделов сердца у больных митральными пороками ревматического генеза, осложненными легочной гипертензией / Н. А. Шостак, Н. О. Сокольская, Н. С. Копылова [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2007. - Т. 8, № - S6. - С. 33.
30. Андрияшкина, Д. Ю. Транзиторная ишемическая атака как манифестация митрального порока сердца ревматического генеза (клиническое наблюдение) / Д. Ю. Андрияшкина, А. А. Клименко // Клиницист. - 2007. - №5 - С. 46-51.
31. Шостак, Н. А. Приобретенные пороки сердца - тактика ведения и профилактика инфекционного эндокардита / Н. А. Шостак, А. А. Клименко // Клиницист. - 2007. - № 3. - С. 52-59.
32. Шостак, Н. А. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема / Н. А. Шостак, А. А. Рябкова (Клименко), Н. М. Бабадаева, Д. Ю. Андрияшкина // Врач. - 2007. - № 9. - С. 9-13.

Другие статьи и материалы конференций

33. Шостак, Н. А. Алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова // Электронный журнал ANGIOLOGIA.ru - апрель 2015. - С. 23-26. http://angiologia.ru/journal_angiologia/angiology/0005/index.pdf
34. Шостак, Н. А. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема: подходы к диагностике и лечению / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, И. В. Новиков, Н. А. Демидова // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2012. - № 1. - С. 2-10.
35. Клименко, А. А. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при прекапиллярной легочной гипертензии и перспективные методы ее лечения / А. А. Клименко, Н. А. Демидова, Н. А. Шостак, И. В. Новиков // Российские медицинские вести. - 2012. - Т. 17, № 1. - С. 11-21.
36. Шостак, Н. А. Митральные пороки сердца и легочная гипертензия в практике ревматолога и терапевта. Лекция №1. Митральный стеноз / Н. А. Шостак, А.

- А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина, И. В. Новиков // РМЖ. - 2009. - Т. 17, №4. - С. 205-209.
37. Шостак, Н. А. Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема / Н. А. Шостак, А. И. Кириенко, А. А. Рябкова (Клименко) [и др.] // Лечебное дело. - 2005. - № 1. - С. 17-24.
38. Шостак, Н. А. Приобретенные пороки сердца: тактика ведения больных и профилактика инфекционного эндокардита / Н. А. Шостак, А. А. Клименко // Антибиотики и химиотерапия. - 2006. - Т. 51, № 8. - С. 19-26.
39. Шостак, Н. А. Митральные пороки сердца и легочная гипертензия в практике ревматолога и терапевта (Лекция № 2. Митральная недостаточность. Современные вопросы диагностики и лечения) / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. А. Аничков, И. В. Новиков // РМЖ. - 2009. - Т. 17, № 8. - С. 514-517.
40. Шостак, Н. А. Изучение клинико-лабораторных параметров лёгочной гипертензии при ревматических митральных пороках сердца. / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Крутова, Н. А. Твердова // I Национальный конгресс терапевтов. - 1-3 ноября. - 2006. – Москва: Бионика. - С. 252.
41. Шостак, Н. А. Изучение показателей гемостаза и реологии крови у больных с митральными пороками сердца ревматического генеза / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Крутова // Российский Национальный конгресс кардиологов. - 9-11 октября. - 2007. - Москва. - С. 348.
42. Клименко, А. А. К вопросу о необходимости динамического эхокардиографического наблюдения больных ревматическими пороками сердца, осложненными легочной гипертензией / А. А. Клименко, И. В. Новиков, Н. О. Сокольская, А. В. Аксенова // Материалы XVIII Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство» - 11-15 апреля. - 2011 года. - Москва. - С. 69.
43. Клименко, А. А. Клинико-инструментальная характеристика пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии / А. А. Клименко, Н. А. Демидова, Н. А. Шостак, Д. Ю. Андрияшкина // Сборник материалов конгресса XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 11-15 ноября. – 2011. – Москва. – С. 68.

44. Klimenko, A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with thrombophilia: more than meets the eye / A. Klimenko, V. Shemenkova, N. Shostak // Abstracts of the ESCIM 2015. – 2015. - P. 35.
45. Шеменкова, В. С. Использование опросника SF-36 в оценке физического и психического состояния пациентов с хронической посттромбоэмболической легочной гипертензией / В. С. Шеменкова, А. А. Клименко // Сборник материалов I Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной». – 2017. - С. 141.
46. Шеменкова, В. С. Роль процессов ремоделирования сердца при формировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / В. С. Шеменкова, Н. А. Шостак, А. А. Клименко [и др.] // Сборник тезисов XII Национального конгресса терапевтов 2017. - С. 177.
47. Шостак, Н. А. Оценка процессов ремоделирования сердца у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, В. С. Шеменкова [и др.] // Сборников материалов Российского Национального конгресса кардиологов 2017. - С. 624.
48. Шеменкова, В. С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: нужен ли скрининг на тромбофилии? / В. С. Шеменкова, Н. А. Шостак, А. А. Клименко, А. И. Ковайкин // Сборник тезисов 3-го Международного форума антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. - М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. - 2018. - С. 39.
49. Шеменкова, В. С. Использование различных опросников для оценки качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / В. С. Шеменкова, Н. А. Шостак, А. А. Клименко [и др.] // В книге: VI Евразийский конгресс кардиологов. - Сборник тезисов, 2018. - С. 46.
50. Шеменкова, В. С. Роль тромбофилий в ведении пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / В. С. Шеменкова, А. А. Клименко, Н. А. Шостак [и др.] // Сборник материалов II Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной». - 2018. - С. 59.
51. Клименко, А. А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и антифосфолипидный синдром - анализ клинических случаев / А. А.

Клименко, Н. А. Шостак, А. В. Аксенова // В книге: Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2017. - Сборник тезисов конгресса с международным участием. Под редакцией В. И. Мазурова. - 2017. - С. 108-109.

52. Клименко, А. А. Неоперабельная хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – опыт применения риоцигуата в реальной клинической практике / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова // Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов 17–18 мая 2019 г., Ташкент, Узбекистан. - Евразийский кардиологический журнал. - 2019. - №2 (Приложение 2). – С. 374.

Главы в монографиях, учебных пособиях, руководствах

53. Аничков, Д. А. Митральные пороки. Учебное пособие. / Д. А. Аничков, Д. Ю. Андрияшкина, Н. Ю. Карпова, Н. А. Шостак, А. А. Клименко [и др.]. Под редакцией Н. А. Шостак. - М., 2007. - 30 с.
54. Шостак, Н. А. Приобретенные пороки сердца. Глава 19. / Н. А. Шостак, Д. А. Аничков, А. А. Клименко. В кн.: Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 834 – 864.
55. Шостак, Н. А. Ревматическая лихорадка. Глава 22. / Н. А. Шостак, Д. В. Абельдяев, А. А. Клименко. В кн.: Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 1086-1098.
56. Шостак, Н. А. Поражение сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях. Глава 22. / Н. А. Шостак, Д. А. Аничков, А. А. Клименко [и др.]. В кн.: Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 1099 – 1101.
57. Абельдяев, Д. В. Руководство по неишемической кардиологии / Д. В. Абельдяев, Д. А. Аничков, Н. М. Бабадаева, А. А. Клименко [и др.]. Под редакцией проф. Н. А. Шостак - Москва ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
58. Шостак, Н. А. Приобретенные пороки сердца. Глава 13. / Н. А. Шостак, Д. А. Аничков, А. А. Клименко. В кн.: Кардиология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 641 – 660.

59. Шостак, Н. А. Острая ревматическая лихорадка. Глава 5. / Н. А. Шостак, А. В. Аксенова, А. А. Клименко. В кн.: Ревматология: учебное пособие. Под ред. Проф. Н. А. Шостак. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – с. 87-103.
60. Шостак, Н. А. Хроническая легочная гипертензия тромбоэмболического генеза — позиция кардиолога / Н. А. Шостак А. А. Клименко. Глава 8. В кн.: Тромбоэмболия легочных артерий. Как лечить и предотвращать. Под ред. А. И. Кириенко, А. М. Чернявского, В. В. Андрияшкина. – Москва: Издательство "Медицинское информационное агентство", 2015 г. - С. 182-198.
61. Шостак, Н.А. Митральные пороки. Учебное пособие / Н. А. Шостак, Д. Ю. Андрияшкина, А. А. Клименко [и др.]. - Москва, 2020 г. - с. 46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ПЭС – постэмболический синдром
АК – аортальный клапан	РБС – ревматическая болезнь сердца
АКЛ – антикардиолипиновые антитела	РПС – ревматические пороки сердца
АПГ - ангиопульмонография	хРПС – РПС после хирургического лечения
аФЛ – антитела к фосфолипидам	РПСЛГ- ревматические пороки сердца, осложненные легочной гипертензией
АФС – антифосфолипидный синдром	СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ВАК – волчаночный антикоагулянт	СМП – сочетанный митральный порок сердца
срГДнТК – средний градиент давления на трикуспидальном клапане	срДЛА – среднее давление в легочной артерии
мГДсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане	ТК – трикуспидальный клапан
ДИ – доверительный интервал	ТР – трикуспидальная регургитация
ДЛА – давление в легочной артерии	вТР – вторичная ТР
иКДО – индекс конечно-диастолического объема	ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
иКСР – индекс конечно-систолического размера	ФК – функциональный класс
КДР – конечно-диастолический размер	ФИП _{ПЖ} - фракционное изменение площади ПЖ
КМАП – комбинированный митрально-аортальный порок сердца	ФП – фибрилляция предсердий
КМАТП - комбинированный митрально-аортально-трикуспидальный порок	ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца
КМТП – комбинированный митрально-трикуспидальный порок сердца	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КПОС – катетеризация правых отделов сердца	ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
КТ-АПГ – КТ-ангиопульмонография	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛА – легочная артерия	NTproBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия	ТАPSE – систолическая экскурсия плоскости кольца ТК
ЛГ – легочная гипертензия	FV – фактор свертывания крови V
ЛЖ – левый желудочек	FI – фактор свертывания крови II
ЛП – левое предсердие	
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление	
МК – митральный клапан	
β2ГП-1 – бета2-гликопротеин 1	
ПЖ – правый желудочек	
ПЖСН – правожелудочковая сердечная недостаточность	
ПП – правое предсердие	